



優先権主張  
出願日出願日出願号  
ハンガリー國 1973年7月12日 00-1241

特許願

(2000円)

昭和49年7月8日

特許庁長官 黄 鹿 英 智

1. 発明の名稱

2-イミノ-チアソリジン誘導体及びその疊付加塩の製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数

3. 発明者

住所 ハンガリー國, 1114 ブダペスト, ヴィラニイ ニー, 53

氏名 ラジ・ス・トルディ (外6名)

4. 特許出願人

住所 ハンガリー國, ブダペスト X., ケレスズトロリイ ニー, 30

氏名 (名称) エギト・ガガガスゼルヴェギエスセティ グヤル

代表者 ルドルフ ソオーメ

国籍 ハンガリー國

5. 代理人

住所 東京都港区芝平町13番地 静光虎ノ門ビル

電話 504-0721

氏名 弁理士 (6579) - 青木 朗 (外2名)

方式 ( )



明細書

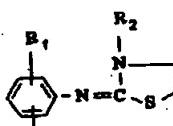
1. 発明の名稱

2-イミノ-チアソリジン誘導体及びその疊付加塩の製法

付加塩の製法

2. 特許請求の範囲

下記一般式(I) :



式中、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> はそれぞれ直鎖又は分枝 C<sub>1-4</sub> アルキル基を表わす。

を有する 2-イミノ-チアソリジン誘導体、及びその疊付加塩の製法であつて、下記一般式(II) :



式中、R<sub>2</sub> は直鎖又は分枝 C<sub>1-4</sub> アルキル基、Y はヘロゲンを表わす。

の化合物を、100°Cと200°Cの間の温度で、下記一般式(III) :

⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

⑯ 特開昭 50-37775

⑯ 公開日 昭50.(1975) 4. 8

⑯ 特願昭 49-77475

⑯ 出願日 昭49.(1974) 7. 8

審査請求 未請求 (全7頁)

序内整理番号 7043 44

6762 44

7043 44

⑯ 日本分類

16 E351

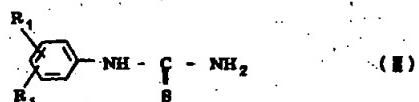
30 B0

30 B4

⑯ Int.Cl<sup>2</sup>

C07D223/02H

A61K 31/41

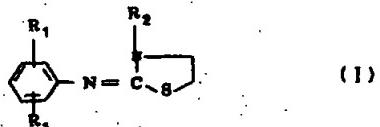


式中、R<sub>1</sub> は直鎖又は分枝 C<sub>1-4</sub> アルキル基を表わす。

の化合物と反応させ、このようにして形成した上記一般式(I)の化合物を反応混合物から分離し、また所要により、前記化合物を非導性の酸と反応することによりその疊付加塩に変えることを特徴とする製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は下記の一般式(I) :



式中、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> はそれぞれ直鎖又は分枝 C<sub>1-4</sub> アルキル基を表わす。

を有する 2-イミノ-チアソリジン誘導体、及びその疊付加塩の新規な調製方法に関するものであ

る。

上記一般式(1)に対応するいくつかの化合物は公知である。例えば、

2-(8,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンはマグヤル・ケミアイ・フォリヨイタート(Magyar Kémiai Polgárat)7,8,585(1972)に開示されている。8-(8-トリルイミノ)-8-テトラ-ブチル-チアゾリジン及びその関連構造化合物はドイツ特許出願第2017969号に開示されている；この刊行物によるとこれらの化合物は抗外部寄生虫活性を有している。

本発明者等は一般式(1)をもつ化合物が排尿促進活性及び催眠活性を有することをはからずも見出した。これらの化合物のうち、8-(8,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンは傑出した活性をもつている。投与量が少い場合には、この化合物は排尿促進活性を发挥し、他方服用量が多い場合には穏やかな催眠効果を発揮する。

この化合物の排尿促進活性を、修正リアシック法(C.M. Nagawa 及び J. Kalm : Arch. Int. Pharmacodyn., 187, 241/1968)にしたがつて雄ネズミを使って試験した。この試験によると、この化合物の比較的少ない経口投与ですでに服用量によって尿分泌を増大させ、さらに投与量が増えると塩分排泄効果をもつ。この化合物の最小有効投与量は、経口的に投与する場合には、2mg/kgである。その活性度はクロルチアジド(6-クロロ-1,8,6-ベンゾチアゾン-7-スルホニル-1,1-ジオキシド)やヒドロクロルチアジド(6-クロロ-8,6-ジヒドロ-1,8,6-ベンゾチアゾン-7-スルホニル-1,1-ジオキシド)と同じ強さである。しかし2-(8,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンの作用機様は上記した公知の治療薬のそれとは完全に相違する。

8-(8,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンの排尿促進活性に関するデータを、尿のNa<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, 及び Cl<sup>-</sup>イオン含有量

とそれから計算した比率をもつて、第1表に示す。

#### 以下余白

第1表

試験化 合 物	投与量 mg/kg 経 口	排尿 ml/ kg/5時間	尿のイオン含有量			Cl <sup>-</sup> /Na <sup>+</sup> +K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>
			Na <sup>+</sup> /umol/ kg/5h	K <sup>+</sup> /umol/ kg/5h	Cl <sup>-</sup> /umol/ kg/5h		
2-(8,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン	0.66 2.0 6.0 18.0 54.0	5.86 9.74 18.95 31.86 26.85	0.84 1.01 1.25 1.81 2.08	0.87 0.48 0.56 0.67 0.71	0.70 1.85 1.88 2.47 2.66	0.98 0.91 1.08 1.08 0.87	0.98 2.10 2.28 2.70 2.85
クロルチアジド	1.1 8.8 18.0 38.0 98.0	18.14 14.91 17.81 17.79 80.89	1.48 2.40 2.77 3.13 2.94	0.66 0.74 1.08 1.28 1.89	2.82 2.41 2.80 4.66 5.08	1.81 1.09 0.99 1.07 0.87	2.24 2.34 2.56 2.54 2.05
ヒドロクロルチアジド	0.87 1.1 8.8 18.0 98.0	5.26 7.18 9.88 10.57 11.78	1.60 2.04 2.28 2.49 2.92	0.78 0.90 0.98 0.98 0.89	2.90 2.80 4.08 4.11 4.59	1.85 1.00 1.26 1.18 1.57	2.23 2.27 2.48 2.54 2.02

投与量が高い場合(150mg/kg、経口)には、  
2-(2,6-ジメチルフェニル)-イミノ-8-  
メチル-チアゾリジンは催眠活性を発揮する。  
この化合物の催眠活性に関するデータを第8表及  
び第8図に示す。

第8表

化合物	効果の持続期間 (時間)	鎮静催眠ED <sub>50</sub> mg/kg、経口
2-(2,6-ジメチル- フェニル)-イミノ-	0.5	150.0
-メチル-チアゾリジン	1.0	150.0
2-(2,6-ジメチルフェニル)- イミノ-8-メチル-チアゾ リジン	2.0	200.0
	8.0	800.0
	5.0	885.0
ノキシロン (グルタルイミド)	5.0	640.0

第8図

## ネズミに及ぼすヘキソペルビタール麻酔の相乗作用

投与量mg/kg	投与方法	鎮眠時間の増加%
1.0.0	i.p.	6.5倍
2.0.0	i.p.	8.5倍
3.0.0	i.p.	18.0倍
2.0.0	p.o.	4.0倍
3.0.0	p.o.	10.0倍
5.0.0	p.o.	12.0倍

■ 50mg/kg(1.7)のヘキソペル  
ビタールソーダで処理した豚動物  
の平均鎮眠時間は7.5分となる。

2-(2,6-ジメチルフェニル)-イミノ-  
8-メチル-チアゾリジンは80mg/kgの経口投  
与量ではネズミ又はその他の動物に深い昏睡を惹  
起させない。外部刺激により動物を比較的容易に  
目覚めさせることができる。

昏睡は脳中の活性剤の濃度に依存しそして脳中  
に測定されるその最大濃度が約50%に減少した  
後動物が目を覚ますということが、アイソトープ  
ラベリングによつて見出された。

経口投与により、この化合物は鎮静催眠効果を  
示す。ネズミに及ぼすそのED<sub>50</sub>値は150mg/kg  
にあたる。1.0, 2.0又は4.0mg/kgの投与  
量では、その化合物はヘキソペルビタールの麻酔  
活性を大量に増大させ、24時間以内に生体から  
ほとんど完全に排泄される。

2-(2,6-ジメチルフェニル)-イミノ-  
8-メチル-チアゾリジンで処理したネズミ及び  
ネコの脳電図はゆっくりしたデルタアクティビテ

イ、即ち生理的睡眠の特徴を示しており、バルビ  
ツール酸塩によつて惹起される脳電図変化と容易  
に識別できる。

したがつて、2-(2,6-ジメチルフェニル)-  
イミノ-8-メチル-チアゾリジンは第1に利  
尿剤として治療に使用することができるが、異なる  
原因の睡眠不調の治療に対しても効しく適用す  
ることができる。この両方の目的のためこの化合  
物を、10ないし100mgの活性剤を含有する錠  
剤の形で好ましく服用することができる。治療の  
長さは治療すべき病気によつて相違するが、一般  
に1ないし2カ月に及ぶ。

一般式(I)を有する2つの他の化合物、即ち2-(  
2,6-ジメチルフェニル)-イミノ-8-メ  
チル-チアゾリジン及び2-(2,6-ジエチル-  
フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンの  
排尿促進効果に関するデータを第4表に示す。  
これらの化合物の排尿促進活性はC.M.Kagawa 及  
J.Kelam によって修正された(Arch.Int.Pharmacodyn.  
187, 261-269/1962)リブシツツ

法(J. Pharmacol. Exp. Ther., 79, 97-  
110/1948)によつて試験した。このデータはこれらの化合物もまた好ましい排尿促進活性  
を有していることを示している。

試験化合物	投与量 mg/kg 経口	排泄した尿量 ml/kg/h	T-C	HCT
2-(2,6-ジメチル- フェニル)-イミノ-8- メチル-チアゾリジン	25	86.23	17.57	1.48
2-(2,6-ジメチル- フェニル)-イミノ-8- メチル-チアゾリジン	25	8.58	0.26	0.40
2-クロロ-1,2,6- ベンゾチアゾリジン-7 -スルホニル-1,1- ジオキシド	10	17.81	8.10	2.10
	80	17.79	8.59	2.17

T = 試験した化合物

C = 対照標準

HCT = 2mg/kgの経口投与で服用したヒドロクロ  
ルチアゾリド(熙製薬)

一般式(I)をもつ公知の代表的な化合物はドイツ  
特許明細 第3017696にしたがつて次のよ  
うにして調整される:

(a) 適当なチオ尿素を強酸の存在で環化させる;  
又は

(b) 適当なチオ尿素を 1,8-ジヘロエタンと反応させる; 又は

(c) 適当なアリールアミンをB-テオノ-チアソリジン又はB-イミノ-チアソリジンと反応させる; 又は

(d) 適当な  $\beta$ -アリールアミノ- $\beta^2$ -チアゾリンを反応性エスチル誘導体、例えばアルコールのハロゲン化物又は硫酸塩、と  $N$ -アルキル化する。

しかしながらこれらの方針はいくつかの観点から不利でありかつ濫用でない。例えば、出発物質として使用されるイソチオシアニ酸塩及びチオ水スゲンは非常に有毒で、調製するのが困難である。またこれら公知のいずれの方針によつても、得られる最終生成物の收率が低い。

さらに実験によって証明されるよう、製法(b)及び(d)は所要する一般式(I)の化合物を少しも生成しない(例えば、製法(b)に対してはナトラヘドロ

をもつ化合物と反応し、一般式(I)に對応する目的化合物を生えるという理論に基づいてゐる。

この認識はドイツ特許明細書第1178675号を考慮すると非常に驚くべきことである。そして該特許明細書によると1-フェニル-チオ尿素と8-ヘロプロビルアミン塩との反応は相当する8-フェニル-アミノ-4H-5,6-ジヒドロ-1,8-チアジンを形成させる（しかしながら、明細書には収量は与えられていない）。

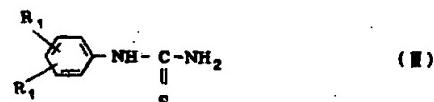
即ち、本発明にしたがつて使用される一般式(I)の第2エチルアミンの塩基度は可成り相違するので、構造においても環寸法においてもチアジンとは相違する一般式(I)のチアゾリジンが形式的に類似の反応で形成されうるということは考えられない。即ち、アミンの塩基度はこの反応の最終段階で決定的な役割をもち、ここでハロゲン化アンモニウムは最初の段階で形成したアミノアルキル・イソチオニウム塩から除去される。

文献から、高塩基度の一般式(1)の第8アミンから形成したイソチウロニウム塩は少ししか知ら

図版60-37775 (4)  
ン・レターズ ( Tetrahedron Letters ) M 8 ,  
181 - 185 / 1970 及びハンガリー特許明  
細 第 158848 号、製法 (d) に対してはマグヤ  
ール・ケミアリ・フォリヨイラー ( Magyar  
Kemist Polcirest ) 7 8 , 585 / 1973 を  
参照]。

本発明は一般式(I)をもつ化合物の新規な製法を提供することにある。そして本発明によつて、上記した欠点を除去でき、また目的とする生成物を、容易に入手しうる出発物質から簡単な方法でかつ良好な收率で得ることができる。

本発明は、一般式(1)をもつた医薬：



式中、 $R_1$  は直鎖又は分枝  $C_{1-6}$  アルキル基を表わす。

が、加熱下で、一般式(1)：



式中、 $B_2$ は直鎖又は分枝  $C_{1-4}$  アルキル基、Y 基へ  
ロダンを表わす。

なく、したがつて頭化を受けないことがむしろ予想される。これと比較して、本発明者等の経験によると一般式(I)の化合物は相当するN-アルキルアミノ-エチルクロライド塩から優れた収率で形成される。

したがつて、本発明は、一般式(Ⅳ)の化合物—ここで  $B_2$  は直鎖又は分枝  $C_{1-4}$  アルキル基、ではヘロゲンを表わす—を、一般式(Ⅱ)の化合物—ここで  $B_1$  は直鎖又は分枝  $C_{1-4}$  アルキル基を表わす—と、100℃と200℃の間の温度で反応させる段階、及びこのようにして形成された一般式(Ⅰ)の化合物—ここで  $R_1$  及び  $R_2$  はそれぞれ直鎖又は分枝  $C_{1-4}$  アルキル基を表わす—を反応混合物から分離する段階を含めて構成される、一般式(Ⅰ)の化合物及びその置換加塩の新規な製法に関する。

本発明の特に好ましい方法によると、一般式(II)のチオ尿素を、一般式(I)の第3アミノエチルハロゲン化物塩の存在で、100ないし200℃の温度に加熱する。80ないし800分の加熱後、反応混合物を冷却し、希塩酸に溶解する。この溶液

を水酸化アンモニウムでアルカリ性とし、分離したチアソリジン塩基を単離する。得られた化合物は再結晶によって、必要な一合、非毒性の膜、例えば樹脂、マレイン酸、フマル酸、乳酸等で形成せしめたその被付加塩へ変換することによって精製することができる。

溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド又はシクロヘキサンノールの溶液の存在で反応物質を加熱し、次いで使用した溶媒を除去することによっても処理することができる。粗チアソリジン塩基はまた分別蒸留によつても精製することができる。

出発物質として使用される一般式(Ⅰ)の化合物は公知の方法によつて得ることができる〔たとえばB. C. Elderfield のヘテロサイクリック・コンパウンズ(Heterocyclic Compounds) 第6巻、第685頁、発行所ジエイ・ウイリー・アンド・サンズ(ニューヨーク)、1957年参照〕。一般式(Ⅰ)の出発物質も同様に公知の方法によつて得ることができる(C.A. 69, 51594/1968)。

本発明に係る方法の主な利点は次の通りである：

- (1) 容易に入手しうる出発物質を使用する。
- (2) 非毒性又は有毒な材料を使用しない。
- (3) 目的生成物を単純な方法により收率よく得ることができる。

本発明をさらに次の非構造的な実験例によつて説明する。

#### 実施例1.

##### 3-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアソリジン

###### 〔方法A〕

1-(2,6-ジメチル-フェニル)-チオ尿素 88.5 gを、8-メチルアミノ-エチルクロリドヒドロクロリド 16.8 gとすりつぶし、この混合物をフラスコ中へ入れ、800℃で80分間加熱した。この混合物を冷却し、8%塩酸に溶解し、加熱下で炭素で脱色し、沪過し、そして沪過液を冷却して水酸化アンモニウムでアルカリ性とした。アルカリ混合物を一晩放置した。その後、固形物を沪別しそして水で洗浄した。前記の化合物 20 g (78%) が得られた；融点 55～57℃。希

薄を水メタノール溶液から再結晶すると、該物質は57～59℃で溶融する。

この方法で得られたチアソリジン塩基 80 g をベンゼン 80 ml に溶解し、その後、塩酸のイソアロマチカル溶液を冷却しながら滴加し、19.8 g (95%) の 3-(2,6-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアソリジン塩酸塩を分離した；融点 258～255℃。

###### 〔方法B〕

1-(2,6-ジメチル-フェニル)-チオ尿素 88.5 g と 8-メチルアミノ-エチルクロリドヒドロクロリド 16.8 g をジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、この溶液を 2 時間攪拌した。溶液を真空蒸発し、残渣を水に溶解し、その水溶液を冷却下で水酸化アンモニウムでアルカリ性とした。前記の化合物が 20.5 g (74.8%) 得られた；融点 58～60℃。

###### 〔方法C〕

1-(2,6-ジメチル-フェニル)-チオ尿素

ドロクロリド 16.8 g をシクロヘキサンノール 150 ml に溶解し、この溶液を 2 時間攪拌した。溶液を真空蒸発し、残渣を水に溶解した。この水溶液を加熱下で炭素で脱色し、沪過し、そして沪過液を冷却下で水酸化アンモニウムでアルカリ性とした。シロップ状物質を分離し、それを放置して固化化した。固形物をクロロホルムに溶解し、この溶液を硫酸ソーダで乾燥し、溶液を真空蒸発し、そして残渣を真空蒸留した。前記の化合物が 19.0 g (70.8%) 得られた；沸点 170～178℃ / 1.2 mmHg、融点 59～60℃。

実施例1の方法AないしCで述べたように処理して、第5表に掲げた化合物が得られた。

以下余白

実驗用 号	化 合 物	物理的特性
2	8-(8,8-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン	沸点: 148°C/0.2mmHg
	8-(8,8-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンヒドロクロリド	融点: 221-228°C
3	8-(8,8-ジエチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジン	沸点: 148-160°C/0.4mmHg
	8-(8,8-ジエチル-フェニル)-イミノ-8-メチル-チアゾリジンヒドロクロリド	融点: 289-290°C
4	8-(8,8-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-エチル-チアゾリジン	融点: 29-31°C 沸点: 166-168°C/1mmHg
5	8-(8,8-ジエチル-フェニル)-イミノ-8-エチル-チアゾリジン	沸点: 147°C/0.85mmHg
	8-(8,8-ジエチル-フェニル)-イミノ-8-エチル-チアゾリジンヒドロクロリド	融点: 188-189°C
6	8-(8,8-ジメチル-フェニル)-イミノ-8-ブチル-チアゾリジン	沸点: 88-89°C 融点: 176-180°C/0mmHg

特開昭50-37775 図

本発明の好ましい実施態様は次の通りである:  
反応を溶液中、好ましくはジメチルホルムアミド又はシクロヘキサンノール中で行うことを特徴とする特許請求の範囲に記載した方法。

## 特許出願人

エゼト ギオギスセルゲーデエスゼラ  
グヤール

## 特許出願代理人

弁理士 菊木 昭  
弁理士 西館 和之  
弁理士 山口 昭之

## 6. 請求書類の目録

- |                |           |
|----------------|-----------|
| (1) 願書原本       | 1通        |
| (2) 願書副本       | 1通        |
| (3) 図面         | 1枚 / 1枚単位 |
| (4) 委任状及び証文    | 各1通       |
| (5) 優先権証明書及び証文 | 各1通       |

## 7. 前記以外の発明者または代理人

## (1) 発明者

- 住所 ハンガリー國, 1115 ブダペスト, スザカシスフ  
アルペド ユー., 60/エ-  
氏名 カタリン スズィラギ  
住所 ハンガリー國, 1022 ブダペスト, トビス ユー.,  
32/ビ-  
氏名 ジュセフ レイター  
住所 ハンガリー國, 1091 ブダペスト, ウロイ ユー., 43  
氏名 イストヴァン トト  
住所 ハンガリー國, 1113 ブダペスト, バルトク ベト  
ユー., 90  
氏名 ジュゼフ ボルシ  
住所 ハンガリー國, 1067 ブダペスト, ルダス ラスメロ  
ユー., 43  
氏名 ジュゼフ スゼクリー  
住所 ハンガリー國, 1116 ブダペスト, スザパトサグ ユー., 65  
氏名 イング スシャファー

## (2) 代理人

- 住所 東京都港区芝平町13番地静光虎ノ門ビル  
電話 504-0721  
氏名 弁理士(7210) 菊木 昭  
住所 同 所  
氏名 弁理士(7107) 山口 昭之

## 手続補正書(自発)

昭和49年8月16日

特許庁長官 審査英雄殿

## 1. 事件の表示

昭和49年 特許願 第77475号

## 2. 発明の名称

2-イミノーテアゾリジン誘導体及び  
その酸付加塩の製法

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

佐井

二字制限  
二字制限エギト ギオギスセルヴェギニスセティ グヤール  
(名称)

## 4. 代理人

住所 東京都港区芝琴平町13番地  
 静光虎ノ門ビル 電話(504)0721  
 氏名 弁理士(6579)青木 朗  
 (外2名)

## 5. 補正の対象

明細の「発明の詳細な説明」の欄

## 6. 補正の内容

明細書第6頁第1段の「尿のイオン含有量」  
の欄を次のように訂正します。

補正前	補正後
Na/ $\mu$ mol// /kg/ 5h	Na/ $\mu$ mol// /kg/ 5h
K/ $\mu$ mol// /kg/ 5h	K/ $\mu$ mol// /kg/ 5h
Cl/ $\mu$ mol// /kg/ 5h	Cl/ $\mu$ mol// /kg/ 5h